

Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii

Przewlekła białaczka limfocytowa

Chronic lymphocytic leukemia

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Krzysztof Warzocha
Klinika Hematologii Instytutu Hematologii
i Transfuzjologii w Warszawie
ul. Indiry Gandhi 14, 02-776 Warszawa
e-mail: warzocha@ihit.waw.pl

STRESZCZENIE

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL) jest najczęściej rozpoznawanym typem białaczki u dorosłych. U większości chorych celem terapeutycznym jest uzyskanie całkowitej remisji, wydłużenie czasu jej trwania i całkowitego czasu przeżycia. Najlepsze wyniki w tym zakresie uzyskuje się dzięki stosowaniu chemioterapii opierającej się na analogach purynowych w połączeniu z cyklofosfamidem. Poprawę wyników chemioterapii uzyskaną dzięki dołączeniu rytuksymabu, udokumentowaną badaniami II fazy i porównawczymi analizami z wykorzystaniem historycznych grup chorych leczonych jedynie cytostatykami, potwierdziły ostatnio wyniki prospektywnego badania klinicznego. Mimo uzyskania remisji molekularnej u części chorych wyleczenie za pomocą chemioimmunoterapii, nawet wysokodawkowanej i wspomaganej autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych, nie wydaje się możliwe. Jediną metodą stwarzającą taką szansę, niestety dostępną tylko u niewielkiego odsetka chorych z CLL, jest allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych. Wysoki odsetek śmiertelności okołoprzeszczepowej po mieloablacyjnych transplantacjach ogranicza istotnie ich szersze zastosowanie, dlatego obecny kierunek badań koncentruje się na wypracowaniu optymalnych schematów przygotowawczych o zredukowanej intensywności mieloablacji. Należy jednak pamiętać o tym, że u części chorych z ograniczoną postacią choroby nie ma potrzeby rozpoczynania terapii cytostatycznej do czasu progresji choroby, a jednocześnie terapia ta powinna być bardzo ograniczona u pacjentów z zaawansowaną postacią CLL, ale w podeszłym wieku, w gorszym stanie ogólnym i z innymi chorobami towarzyszącymi.

Słowa kluczowe: białaczka limfocytowa, czynniki rokownicze, leczenie, chemioterapia, immunoterapia, transplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych

ABSTRACT

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) has the highest prevalence of any adult leukemia. In the majority of patients, therapy should be aimed to obtain complete remission and to prolong its duration and overall survival. The best results are presently reported with combined chemotherapy, based on purine analogs and cyclophosphamide. Further improvement of the therapy with the addition of rituximab, as presented in the phase II studies and comparative analyses with historical patients treated with chemotherapy alone, has been recently confirmed by a prospective trial. Although molecular remission has been reported in many patients treated with chemioimmunotherapy, available data indicate that its use, even with the support of autologous hematopoietic stem cell transplantation is not curative. Allogeneic transplantation is the only potentially curative therapy for CLL, however, the major treatment-related toxicity have restricted the use of myeloablative strategy in this setting. New management options such as non-myeloablative allogeneic transplants have emerged, which will hopefully improve transplant tolerability as well as its applicability to a wider population of patients. However, it should be highlighted that in some patients with limited disease no therapy is indicated until progression, and on the other hand, the intensive chemotherapy should be avoided in older population of patients with advanced disease, poor performance status and comorbidities.

Key words: lymphocytic leukemia, prognostic factors, treatment, chemotherapy, immunotherapy, hematopoietic stem cell transplantation

Wstęp

Przewlekła białaczka limfocytowa (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*) jest najczęściej rozpoznawanym typem białaczki u dorosłych. Według aktualnych wytycznych definiuje się ją jako monoklonalną limfocytozę B-komórkową, trwającą co najmniej 3 miesiące, o wartości powyżej $5 \times 10^9/L$ lub bez względu na wysokość limfocytozy w przypadku obecności cytopenii we krwi obwodowej wtórnej do zajęcia szpiku. Klonalność limfocytozy powinna być potwierdzona fluorocytometrycznie, w tym CD19+, CD20+, CD5+, CD23+, obecność łańcuchów lekkich lambda lub kappa [1].

W różnicowaniu CLL należy uwzględniać przede wszystkim tak zwaną monoklonalną limfocytozę B-komórkową (MBL, *monoclonal B-cell lymphocytosis*) o wartości poniżej $5 \times 10^9/L$ i immunofenotypie komórkowym, takim jak w CLL, ale przy nieobecności limfadenopatii, organomegalii, cytopenii „z wyparcia” i objawów ogólnych choroby. Obserwuje się częstą progresję MBL do CLL, wynoszącą około 1–2% rocznie. Chłoniaka z małych limfocytów B (SLL, *small lymphocytic lymphoma*) charakteryzuje limfocytoza krwi obwodowej poniżej $5 \times 10^9/L$ o immunofenotypie identycznym jak w CLL, obecność limfadenopatii i brak cytopenii wtórnych do zajęcia szpiku kostnego. Prolimfocytowa białaczka B-komórkowa (B-PLL, *B-cell prolymphocytic leukemia*) ma podobny przebieg kliniczny do CLL, choć zdecydowanie częściej występuje splenomegalia przy braku limfadenopatii, ale odsetek prolimfocytów we krwi obwodowej stanowi > 55% wartości limfocytozy, a komórki białaczkowe są często CD5– i silnie CD20+. W różnicowaniu CLL należy także uwzględniać tak

zwaną przetrwałą poliklonalną limfocytozę B-komórkową (PPBL, *persistent polyclonal B-cell lymphocytosis*), którą charakteryzuje immunofenotyp prawidłowych limfocytów B i obecność poliklonalnych immunoglobulin IgM [1, 2].

Przebieg kliniczny CLL jest bardzo różnorodny. U części chorych przebiega ona powoli i przez wiele lat nie wymaga leczenia. W takich przypadkach strategia „czekaj i obserwuj” wydaje się uzasadniona. U innych chorych podstawowym problemem klinicznym są powikłania choroby zasadniczej, w tym cytopenie autoimmunohemolityczne, hipogammaglobulinemia i zwiększona skłonność do zakażeń oraz rzadko hipersplenizm. W pierwszym przypadku metodą z wyboru jest kortykosteroidoterapia, w drugim — okresowe przetaczanie roztworów immunoglobulin do stosowania dożylnego, a w trzecim — splenektomia. Jednak u części chorych przebieg kliniczny CLL jest od samego początku agresywny i wówczas właściwe jest rozpoczęcie systemowego leczenia cytostatycznego wkrótce po ustaleniu rozpoznania.

Dotychczas najistotniejszym czynnikiem prognostycznym decydującym o włączeniu leczenia był stopień zaawansowania klinicznego oceniany według klasyfikacji Rai lub Binet (tab. 1) lub zaproponowana ostatnio zmodyfikowana klasyfikacja Rai (tab. 2). Wadą takiego sposobu postępowania był brak możliwości wyodrębnienia pacjentów, u których choroba jest we wczesnym stadium zaawansowania, z dużym prawdopodobieństwem może przebiegać agresywnie i u których istnieje potrzeba wczesnej interwencji terapeutycznej [1, 2].

W związku z powyższym w ostatnich latach ustalono wiele nowych czynników, które stały się podstawą opra-

Tabela 1. Stopień zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej wg klasyfikacji Rai i Binet

Table 1. Clinical stage of chronic lymphocytic leukemia according to Rai and Binet classifications

Czynnik rokowniczy	Stopień zaawansowania
Klasyfikacja Rai	
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l	0
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i limfadenopatia	I
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i spleno- i/lub hepatomegalia	II
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i hemoglobina < 11g/dl*	III
Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i małopłytkowość < 100 G/l*	IV
Klasyfikacja Binet	
Zajęcie do 2 obszarów tkanki chłonnej**	A
Zajęcie więcej niż 2 obszarów tkanki chłonnej**	B
Hemoglobina < 10 g/dl i/lub małopłytkowość < 100 G/l*	C

* — z wyjątkiem niedokrwistości i małopłytkowości o podłożu autoimmunologicznym i/lub zależnych od innych przyczyn, nie związanych z przewlekłą białaczką limfocytową; ** — jako obszar tkanki chłonnej przyjmuje się jedną grupę węzłów chłonnych (szyjne, pachowe, pachwinowe), śledzionę i wątrobę

Tabela 2. Stopień zaawansowania klinicznego przewlekłej białaczki limfocytowej wg zmodyfikowanej klasyfikacji Rai**Table 2. Clinical stage of chronic lymphocytic leukemia according to modified Rai classification**

Czynnik rokowniczy	Stopień zaawansowania
Niskie ryzyko	Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l
Pośrednie ryzyko	Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i limfadenopatia i/lub hepatosplenomegalia
Wysokie ryzyko	Limfocytoza bezwzględna > 5,0 G/l i anemia (< 11 g/L) i/lub małopłytkowość (< 100 G/L)

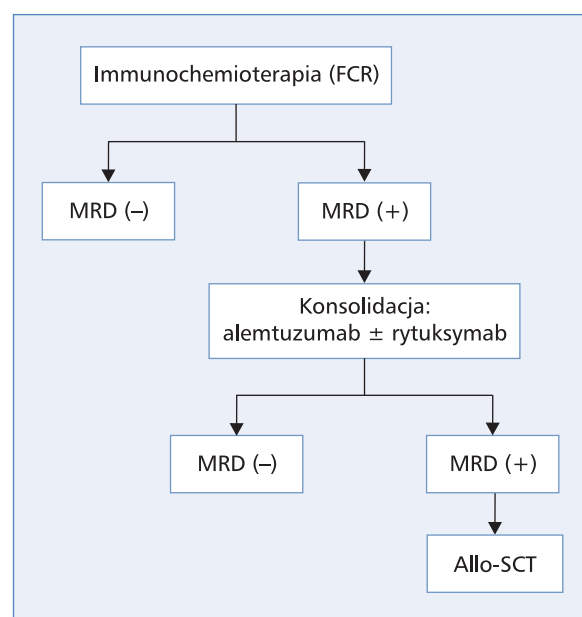
cowania strategii terapeutycznych. Należą do nich markery immunofenotypowe komórek białaczkowych (CD38 i ZAP-70) oceniane za pomocą cytometrii przepływowej, stan hipermutacji somatycznej fragmentu zmiennego łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (IgVH) i aberracje cytogenetyczne. W połączeniu z innymi parametrami immunofenotypowymi komórki białaczkowej, w tym CD5 i CD23, pozwalają także na bardziej szczegółową ocenę skuteczności terapii oraz dalszego jej monitorowania na poziomie choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*). Tak precyzyjna ocena jest szczególnie istotna u chorych, u których leczenie ukierunkowane jest na uzyskanie wyleczenia [3, 11]. Choć taka strategia może być rozważana tylko u nielicznych pacjentów, to właśnie szczegółowa diagnostyka molekularna i monitorowanie MRD są tu konieczne w celu racjonalnego wyboru dostępnych metod terapii, w optymalnym czasie całego procesu leczniczego (ryc. 1).

Czynniki rokownicze

Stan zaawansowania klinicznego

Do oceny stanu zaawansowania CLL wykorzystuje się klasyfikacje Rai lub Binet, które wyróżniają wczesny (Rai 0, Binet A), pośredni (Rai I–II, Binet B) lub zaawansowany (Rai III–IV, Binet C) okres choroby. Mediana czasu przeżycia chorych różni się istotnie w poszczególnych podgrupach i wynosi odpowiednio powyżej 10 lat, 3–10 lat i poniżej 3 lat (tab. 1). Niedoskonałością tych klasyfikacji w odniesieniu do prognozowania przebiegu choroby jest fakt, że ponad 60% chorych spełnia w chwili rozpoznania kryteria choroby wczesnej i nie ma możliwości przewidzenia, u których pacjentów nastąpi szybka progresja CLL, a u których przebieg choroby będzie stabilny, niewymagający leczenia cytostatycznego przez wiele lat [2–11].

Nie zmieniły tej sytuacji inne parametry o charakterze klinicznym, choć mogą być one pomocne w podjęciu decyzji o rozpoczęciu terapii, nadal jednak nie umożli-



Rycina 1. Radykalne leczenie przewlekłej białaczki. MRD (*minimal residual disease*) — minimalna choroba resztkowa oceniana cytometrią przepływową. Dawkowanie — rytuksymab 375 mg/m² d. 1 cykl 1, rytuksymab 500 mg/m² d. 1 cykle 2–6, fludarabina 25 mg/m² d. 1–3, cyklofosfamid 250 mg/m² d. 1–3, alemtuzumab 30 mg

Figure 1. Radical treatment of chronic lymphocytic leukemia

wiają wyróżnienia chorych, u których przebieg choroby będzie powolnym lub agresywnym, i zwykle są one konsekwencją wcześniejszego lub późniejszego rozpoznania CLL. Parametrami tymi są wartości bezwzględnej limfocytozy we krwi obwodowej (poniżej lub powyżej 30 G/l), czas podwojenia limfocytozy (poniżej lub powyżej 6 miesięcy), charakter infiltracji szpiku kostnego przez komórki białaczkowe (rozlany lub guzkowy), stężenia beta2-mikroglobuliny i rozpuszczalnego antygenu CD23 oraz aktywność kinazy tymidynowej i dehydrogenazy mleczowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) [12, 13].

Stan hipermutacji somatycznej IgVH oraz ekspresji CD38 i ZAP-70

Istotnym przełomem w prognozowaniu przebiegu CLL było wykazanie, że u chorych ze zmutowanymi genami IgVH przebieg CLL jest powolny, a choroba przez wiele lat nie wymaga leczenia. Natomiast u chorych, u których nie stwierdza się mutacji IgVH, choroba już w chwili rozpoznania cechuje się wyższym stopniem zaawansowania klinicznego, gorszą odpowiedzią na leczenie i agresywniejszym przebiegiem. Dodatkowo częściej u tych chorych występują niekorzystne zaburzenia cytogenetyczne (tab. 3).

Kolejnym istotnym parametrem rokowniczym jest ekspresja ZAP-70 na powierzchni komórek białaczkowych. ZAP-70 jest białkiem związanym z transbłonowym łańcuchem zeta receptora T-komórkowego. W warunkach fizjologicznych białko to nie występuje w prawidłowych limfocytach B, a jedynie w komórkach stransformowanych. Do niedawna uważało się, że ekspresja ZAP-70 na więcej niż 20% komórek białaczkowych jest surogatem braku w nich mutacji hipersomatycznej obejmującej IgVH [4]. Stwierdzono jednak, że w około 20% przypadków występuje rozbieżność w tym zakresie, co świadczy, że oba zdarzenia komórkowe zachodzą niezależnie od siebie. Obecnie uważa się nawet, że ekspresja ZAP-70 w stopniu przekraczającym 20% komórek jest istotniejszym, obciążającym czynnikiem rokowniczym niż brak w nich mutacji IgVH [5, 6].

Niekorzystne znaczenie rokownicze ma także zwiększona ekspresja antygenu CD38. Wykazano, że u chorych z ekspresją CD38 powyżej 30% komórek białacz-

kowych czas przeżycia był krótszy [7–10]. Dotychczas nierozwiązany pozostaje problem opracowania wiarygodnych i powtarzalnych metod cytofluorometrycznych i immunohistochemicznych, pozwalających na obiektywną ocenę stopnia ekspresji ZAP-70 i CD38 na komórkach białaczkowych [4–10].

Aberracje cytogenetyczne

W przebiegu CLL często dochodzi do powstania nieprawidłowości cytogenetycznych w komórkach białaczkowych, zwykle już na początku choroby. Najczęstszą z nich jest delecja 13q14, występująca u około 50% chorych, głównie ze zmutowaną konfiguracją IgVH. Rzadziej występuje delecja 11q (18%) i trisomia chromosomu 12 (16%), które dotyczą zwłaszcza chorych z niezmutowaną i agresywnie przebiegającą postacią CLL. Najrzadziej i prawie wyłącznie u chorych z postacią niezmutowaną choroby występuje delecja 17p (7%), w przebiegu której dochodzi do inaktywacji białka P53 i oporności na chemioterapię [11, 14].

Stwierdzenie nieprawidłowości cytogenetycznych u chorych na CLL jest nie tylko ważną wskazówką rokowniczą, ale może stanowić ważny parametr służący monitorowaniu skuteczności leczenia. Konwencjonalne metody leczenia chorych, u których stwierdza się obciążające nieprawidłowości cytogenetyczne, są zwykle nieskuteczne. Częściej stwierdza się je u pacjentów w młodszy wieku, u których można rozważyć bardziej agresywne sposoby postępowania (ryc. 1). Należy do nich między innymi przeszczepienie allogenicznego komórek macierzystych (allo-SCT, *allogeneic stem cell transplantation*),

Tabela 3. Charakterystyka kliniczno-morfologiczna przewlekłej białaczki limfocytowej zależnie od stanu hipermutacji somatycznej fragmentu zmiennego łańcucha ciężkiego immunoglobuliny (IgVH)

Table 3. Clinical and morphological characteristics of chronic lymphocytic leukemia according to mutational status of variable fragment of immunoglobulin heavy chain (IgVH)

Charakterystyka	Niezmutowany fragment IgVH	Zmutowany fragment IgVH
Mutacje IgVH	< 2% konfiguracji germinacyjnej	> 2% konfiguracji terminalnej
Płeć	Częściej mężczyźni	Bez różnic
Potrzeba leczenia	Zwykle tak i wcześniej	Często nie, a jeśli tak, to późno
Podwojenie limfocytów	Często < 12 miesięcy	Zwykle > 12 miesięcy
Ekspresja CD38	Zwykle > 30%	Zwykle < 30%
Ekspresja ZAP-70	Zwykle > 20%	Zwykle < 20%
Aktywność telomerazy	Wysoka	Niska
Częstość del 13q	26%	50%
Częstość del 11q	27%	4%
Częstość del 11q lub 17p	35%	7%
Częstość trisomii 12	19%	15%

poprzedzone niepełnym leczeniem mieloablacyjnym (RIC, *reduced intensity conditioning*) w połączeniu z alemtuzumabem. Zastosowanie przeciwciała anti-CD52 ma znaczenie z dwóch powodów: jako immunosupresja zapobiegająca reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, *graft versus host disease*) po allo-SCT oraz jako forma eradykacji MRD *in vivo* [15–21].

Leczenie

Przewlekła białaczka limfocytowa jest chorobą wieku starszego (mediana ok. 60 lat), o charakterze progresywnym. Chorzy przez wiele lat mogą nie mieć żadnych objawów, a rozpoznanie często ustala się przypadkowo po wykonaniu badań morfologii krwi obwodowej. W przypadku rozpoznania choroby w okresie wczesnego (Rai 0, Binet A) lub pośredniego (Rai I–II, Binet B)

zaawansowania klinicznego nie jest oczywiste, że pacjent wymaga natychmiastowego rozpoczęcia leczenia. W randomizowanym badaniu grupy francuskiej porównującym skuteczność wczesnego zastosowania chlorambucylu (Chl) bez prednizonu lub w połączeniu z nim *versus* obserwacja bez leczenia do czasu progresji CLL wykazano jedynie nieznaczne wydłużenie czasu do kolejnej progresji choroby (PFS, *progression free survival*), bez wpływu na całkowity czas przeżycia (OS, *overall survival*) chorych wcześniej leczonych [22].

Wytyczne Grupy Roboczej Narodowego Instytutu Raka (NCI-WG, *National Cancer Institute-Working Group*), dotyczące obecnie obowiązujących kryteriów rozpoczęcia leczenia w przebiegu CLL i oceny jej skuteczności, przedstawiono w tabelach 4 i 5. W przypadku podjęcia takiej decyzji istotny jest wybór terapii, która ma zwykle charakter systemowego leczenia cytoredukcyjnego. Cytostatykiem o najwcześniej udokumentowanej sku-

Tabela 4. Wskazania do rozpoczęcia leczenia przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) według Grupy Roboczej Narodowego Instytutu Raka (NCI-WG)

Table 4. Indications for the initiation of treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) according to the National Cancer Institute — Working Group (NCI-WG) criteria

Wskazania do rozpoczęcia leczenia CLL według NCI-WG

Zaawansowany okres kliniczny (Rai III–IV, Binet C)

Obecność objawów ogólnych choroby, bez innej uchwytnej przyczyny*

Cytopenie wtórne do nacieczenia szpiku

Niedokrwistość i małopłytkowość o podłożu autoimmunologicznym, odporne na kortykosteroidoterapię

Masywna (> 6 cm poniżej lewego łuku żebrowego) lub narastająca splenomegalia

Masywna (> 10 cm) lub narastająca limfadenopatia

Narastająca limfocytoza w stopniu > 50% przez okres krótszy niż 2 miesiące lub przewidywane podwojenie limfocytozy w czasie krótszym niż 6 miesięcy

* — gorączka (>38°C) trwająca dłużej niż 2 tygodnie i/lub poty nocne i/lub chudnięcie, tj. utrata co najmniej 10% wagi ciała w czasie nie dłuższym niż 6 miesięcy i/lub upośledzenie stanu ogólnego w stopniu > 1 wg kryteriów *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)

Tabela 5. Kryteria całkowitej remisji przewlekłej białaczki limfocytowej (CLL) według Grupy Roboczej Narodowego Instytutu Raka (NCI-WG)

Table 5. Complete remission of chronic lymphocytic leukemia (CLL) according to the National Cancer Institute — Working Group (NCI-WG) criteria

Kryteria całkowitej remisji CLL według NCI-WG

Limfocytoza bezwzględna krwi obwodowej ≤ 4,0 G/l

Limfadenopatia i/lub spleno-/hepatomegalia Nieobecne

Liczba granulocytów we krwi obwodowej > 1,5 G/l

Liczba płytek we krwi obwodowej > 100 G/l

Hemoglobina > 11,0 g/dl

Limfocyty w szpiku kostnym < 30% utkania, nietworzące grudek

teczności w CLL jest Chl, który u wcześniej nieleczonych chorych pozwala na uzyskanie około 60–70% częściowych remisji (PR, *partial remission*), ale bardzo niski odsetek remisji całkowitych (CR, *complete remission*). Odsetki odpowiedzi na leczenie indukujące remisję są nieco lepsze z wykorzystaniem schematów polichemioterapii, w tym bez antracyklin (COP, *cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon*) lub w połączeniu z nimi (CAP, *cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon*; CHOP, *cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon*), jednak bez wpływu na czas przeżycia chorych. W ostatnich latach w leczeniu CLL podjęto próbę zastosowania nowych leków, których celem miała być poprawa wczesnych i odległych efektów leczenia. Zwrócono uwagę nie tylko na zwiększenie odsetka uzyskiwanych remisji, ale także na poprawę jej jakości mierzonej poziomem MRD oraz na możliwość wydłużenia FFP i/lub OS i uzyskania wyleczenia [25].

Chemioterapia

Do cytostatyków wykazujących największą skuteczność w leczeniu CLL należą analogi purynowe, w tym przede wszystkim fludarabina (Flu) i kladrybina (2-CdA). Leki te poprzez hamowanie aktywności polimerazy DNA i reduktazy rybonukleotydowej powodują apoptozę komórek docelowych [26, 27]. W badaniu klinicznym przeprowadzonym u ponad 500 wcześniej nieleczonych chorych z CLL wykazano, że próby łącznego podawania Flu z Chl przyczyniły się jedynie do zwiększenia toksyczności Flu, bez wpływu na jej skuteczność. Natomiast porównując wyniki leczenia chorych otrzymujących jedynie Chl ($n = 181$) lub Flu ($n = 170$), w grupie chorych przyjmujących Flu wykazano wyższy całkowity odsetek odpowiedzi (OR, *overall response*) (37% vs. 63%), wydłużenie czasu trwania remisji (14 miesięcy vs. 25 miesięcy) i PFS (14 miesięcy vs. 20 miesięcy), bez istotnych różnic w zakresie OS [28]. Podobne wyniki uzyskano w randomizowanym badaniu porównującym wyniki leczenia Chl i 2-CdA [29].

W innym badaniu obejmującym 938 nieleczonych chorych z CLL (Binet B i C) porównywano Flu z chemioterapią zawierającą antracykliny (CAP, CHOP). Odsetek OR wynosił odpowiednio 71,1%, 58,2% i 71,5%, w tym CR 40,1%, 15,2% i 29,6%. Różnice te były istotne statystycznie, przy czym nie odnotowano istotnych zmian w zakresie OS [30]. Badania te potwierdziły wysoką skuteczność analogów puryn w leczeniu CLL przy stosunkowo niewielkiej toksyczności hematologicznej i immunologicznej. Mimo różnic w odsetku uzyskiwanych remisji i czasu jej trwania w żadnym badaniu nie wykazano istotnego wydłużenia czasu przeżycia chorych. Należy jednak uwzględnić wieloletni przebieg choroby zasadniczej, w trakcie którego dokonywano późniejszych zmian leczenia o charakterze krzyżowym [28–30].

Celem późniejszych badań była poprawa wyników leczenia z zastosowaniem analogów puryn poprzez łączenie ich z innymi cytostatykami. W tym celu wykorzystano przede wszystkim leki alkilujące, które w badaniach *in vitro* wykazywały synergizm działania cytotoksycznego wobec komórek białaczkowych. W badaniu III fazy, w którym porównywano skuteczność leczenia z zastosowaniem 6 cykli Flu z 6 cyklami Flu w połączeniu z cyklofosfamidem (Cy) u wcześniej nieleczonych chorych z CLL (Binet C i progresywna postać Binet A/B), wykazano istotnie wyższy odsetek OR (84,1% vs. 95,3%) i CR (8,6% vs. 20,3%) oraz wydłużenie PFS (21 miesięcy vs. 46,7 miesiąca) w grupie chorych stosujących leczenie skojarzone [31]. Podobne wyniki uzyskano w randomizowanym badaniu porównującym wyniki leczenia 2-CdA, stosowanego osobno lub w połączeniu z Cy [32]. Wczesna analiza wyników badania klinicznego prowadzonego przez Polską Grupę Białaczkową (PALG, *Polish Acute Leukemia Group*), porównującego skuteczność i toksyczność leczenia chorych z CLL na podstawie schematów Flu/Cy i 2-CdA/Cy, nie wykazała istotnych różnic w zakresie skuteczności i toksyczności w obu badanych grupach [27].

W podsumowaniu należy podkreślić, że w ramach dostępnych obecnie metod chemioterapii u nieleczonych wcześniej chorych z CLL, największą skutecznością terapeutyczną przy najniższej toksyczności charakteryzuje się łączne zastosowanie analogu purynowego (Flu lub 2 C-dA) i leku alkilującego (Cy).

Immuno- i chemioimmunoterapia z wykorzystaniem rytuksymabu

Po wykazaniu największej skuteczności chemioterapii pierwszej linii w CLL z zastosowaniem analogów puryn, bez lub w połączeniu z Cy, naturalną kontynuacją prób poprawy skuteczności tego leczenia było dołączenie immunoterapii rytuksymabem. Zastosowanie rytuksymabu u wcześniej nieleczonych chorych z CLL umożliwiło uzyskanie 51-procentowego odsetka OR, w tym 4-procentowego CR. Odsetek chorych bez progresji choroby po 1 i 2 latach od początku leczenia wynosił odpowiednio 62% i 49% [33]. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy [34, 35], co wskazywało na ograniczoną skuteczność rytuksymabu w monoterapii CLL, w której poprawy można było się spodziewać po łącznym jego zastosowaniu z chemioterapią [36, 37].

Wyniki badań II fazy były w tym zakresie obiecujące. Keating i wsp. zastosowali 6 cykli chemioimmunoterapii, składającej się z Flu (25 mg/m² przez 3 dni), Cy (250 mg/m² przez 3 dni) i rytuksymabu (375 mg/m², jednorazowo, pierwszego dnia każdego cyklu), u 244 chorych i uzyskali 95% OR, co było wynikiem istotnie lepszym w stosunku do historycznej grupy leczonej z zastosowaniem schematu FC, w tym w odniesieniu do odsetka CR

(70% vs. 35%), mediany FFP (nieosiągnięta vs. 47 miesięcy) i OS (nieosiągnięta vs. 73 miesiące) [37, 38]. W innym badaniu chorzy otrzymywali 6 comiesięcznych kursów Flu w połączeniu z rytuksymabem (FR) i następnie leczeniem konsolidującym rytuksymabem vs. leczenie indukujące Flu i dalszą konsolidacją rytuksymabem. W obu badanych grupach uzyskano bardzo wysoki odsetek OR (90% vs. 77%), w tym CR (47% vs. 28%). Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 23 miesiące mediana PFS i OS nie została osiągnięta [36]. Wyniki uzyskane za pomocą chemioimmunoterapii były istotnie lepsze niż osiągnięte w historycznej grupie chorych leczonej jedynie Flu, w tym w odniesieniu do odsetka OR (84% vs. 63%), CR (38% vs. 20%) oraz 2-letniego PFS (67% vs. 45%) i OS (93% vs. 81%) [39].

Wyniki badań retrospektywnych ostatnio potwierdzono w prospektywnym badaniu randomizowanym III fazy przeprowadzonym przez grupę niemiecką, w którym porównano skuteczność i toksyczność schematu Flu/Cy (FC) versus Flu/Cy z rytuksymabem (FCR) u 817 wcześniej nieleczonych chorych. Obie grupy były zrównoważone pod względem kliniczno-laboratoryjnej charakterystyki chorych i czynników rokowniczych. Odsetek chorych w stopniu zaawansowania Binet A stanowił 5%, Binet B — 64% i Binet C — 32%. Średnia liczba podanych cykli chemioimmunoterapii FCR wynosiła 5,2 w porównaniu z 4,8 cyklami FC ($p = 0,006$). W całej grupie badanych chorych 74% otrzymało 6 planowanych wcześniej cykli FCR i 67% schemat FC. Dawkę chemioterapii w stopniu większym niż 10% zredukowano u 43% chorych leczonych FCR i 30% otrzymujących FC. Całkowity odsetek odpowiedzi był istotnie wyższy w grupie leczonej FCR (95%) niż FC (88%) ($p = 0,001$), w tym także odsetek CR (52% vs. 27,0%, $p < 0,0001$). PFS po 2 latach wynosił 76,6% u chorych stosujących FCR, podczas gdy u pacjentów leczonych FC — 62,3% ($p < 0,0001$). Ponadto zaobserwowano trend w kierunku wydłużenia OS u chorych leczonych FCR (91% vs. 88% po 2 latach, $p = 0,18$). Podkreślenia wymaga fakt, że największą korzyść z leczenia FCR w odniesieniu do odsetka uzyskiwanych CR, OR i PFS odnieśli chorzy z mniej zaawansowaną chorobą, czyli w okresie Binet A ($p = 0,01$) i Binet B ($p < 0,0001$) [40].

Podsumowując, należy stwierdzić, że chemioimmunoterapia FCR pozwala na uzyskanie najwyższych odsetków i najlepszej jakości odpowiedzi na leczenie pierwszej linii w CLL i obecnie uznaje się ją za standard leczenia u wcześniej nieleczonych chorych.

Immuno- i chemioimmunoterapia z wykorzystaniem alemtuzumabu

Pilotażowe badanie wykorzystujące alemtuzumab w monoterapii u 9 wcześniej nieleczonych chorych z CLL pozwoliło na uzyskanie CR u 3 chorych i PR

u 5 chorych [33], a w badaniu II fazy u 41 chorych udokumentowano OR wynoszący 87%, w tym CR 19% i PR 68% [14]. W badaniu III fazy porównywano wyniki leczenia i toksyczność alemtuzumabu w dawce 30 mg 3 razy w tygodniu przez 3 miesiące wobec Chl w dawce 40 mg/m² co 28 dni przez 12 miesięcy. W badaniu uczestniczyło 297 chorych. Całkowity odsetek odpowiedzi wyniósł 83%, w tym 24% CR w ramieniu z alemtuzumabem w porównaniu z 55% odsetkiem OR i 2% CR w ramieniu z Chl ($p < 0,0001$). Całkowitą eradykację choroby resztkowej odnotowano u 11 spośród 36 chorych z CR po zastosowaniu alemtuzumabu. Terapia alemtuzumabem wydłużyła istotnie PFS, zmniejszając ryzyko progresji ($p = 0,0001$) i czas do kolejnej linii leczenia (23,3 vs. 14,7 miesiąca, $p = 0,0001$). Profil toksyczności w leczonych grupach był podobny, z wyjątkiem wyższego odsetka działań niepożądanych związanych z infuzją leku oraz infekcji cytomegalowirusowej po alemtuzumabie i nudności oraz wymiotów po Chl [41].

Aktywność przeciwbiałaczkową alemtuzumabu wykorzystano także w okresie konsolidacji remisji (CR i PR), uzyskanej po chemioterapii Flu, bez lub w połączeniu z Cy [15]. W randomizowanym badaniu grupy niemieckiej 11 chorych otrzymało po chemioterapii indukującej remisję alemtuzumab, a 10 poddano jedynie obserwacji. W grupie chorych przyjmujących alemtuzumab stwierdzono istotne wydłużenie PFS oraz obecność remisji molekularnej (MR, *molecular remission*) u 5 chorych. Możliwość uzyskania MR po podaniu alemtuzumabu potwierdzono także w innym badaniu przeprowadzonym u 91 chorych, z których u 44 stwierdzono oporność na wcześniejszą chemioterapię z zastosowaniem Flu [13]. Odsetek OR po leczeniu alemtuzumabem wyniósł 55% (36% CR, 19% PR), w tym u 50% chorych, u których występowała oporność na wcześniejszą chemioterapię. Należy podkreślić fakt uzyskania 20-procentowej MR, co istotnie wpłynęło na wydłużenie PFS i OS u tych chorych w porównaniu z tymi, u których uzyskano CR bądź PR, ale nie uzyskano MR. Istotnym problemem klinicznym po leczeniu alemtuzumabem są powikłania infekcyjne. U chorych podczas terapii i do 2 miesięcy od zakończenia leczenia należy monitorować reaktywację wirusa cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) oraz stosować profilaktykę zakażeń *Pneumocystis carinii* i wirusem opryszczki [13–15].

Oceniano również chemioimmunoterapię z zastosowaniem Flu z alemtuzumabem u wcześniej nieleczonych chorych z CLL. Po zakończeniu 4 cykli Flu i uzyskaniu co najmniej stabilizacji choroby, chorzy otrzymali konsolidację alemtuzumabem w monoterapii. Spośród 36 leczonych chorych CR uzyskano u 42% i PR u 50% [42]. W innym badaniu leczenie konsolidujące alemtuzumabem po uzyskaniu maksymalnej odpowiedzi na wcześniejszą chemioterapię pozwoliło na uzyskanie 46% OR, w tym 38% MR [16]. Podobne wyniki, w tym wydłużenie

PFS, uzyskano po zastosowaniu alemtuzumabu jako leczenia konsolidującego po chemioterapii indukującej FC [43]. Podobnie jak w badaniach poprzednich chemioimmunoterapia z wykorzystaniem alemtuzumabu wiązała się ze znacznym odsetkiem powikłań infekcyjnych, w tym zwłaszcza reaktywacji CMV [13–16, 40].

Podsumowując, należy stwierdzić, że chemioimmunoterapia z wykorzystaniem alemtuzumabu pozwala na uzyskanie wyższych odsetków i lepszej jakości odpowiedzi na leczenie pierwszej linii w CLL. Jest prawdopodobne, że umożliwia ona także wydłużenie czasu trwania remisji i całkowitego czasu przeżycia chorych. Ze względu na liczne i ciężkie powikłania infekcyjne zastosowanie chemioimmunoterapii z wykorzystaniem alemtuzumabu powinno być ograniczone do chorych z grupy wysokiego ryzyka, wobec których przyjęto strategię leczenia radykalnego (ryc. 1).

Przeszczepienie komórek krwiotwórczych

Przewlekła białaczka limfocytowa dotyczy w zdecydowanej większości przypadków ludzi w podeszłym wieku, a przebieg kliniczny choroby ma zwykle charakter przewlekły. Intensyfikacja leczenia chemioterapeutycznego wspomagana przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (SCT, *stem cell transplantation*) wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań, dlatego wskazania do jej przeprowadzenia są bardzo ograniczone w tej chorobie. Do podjęcia decyzji o zakwalifikowaniu chorego z CLL do SCT niezbędna jest informacja o czynnikach rokowniczych, które mogą wskazywać na agresywny przebieg choroby od początku jej trwania. Należą do nich omówione już wcześniej markery immunofenotypowe komórek białaczkowych (CD38 i ZAP-70), stan hipermutacji somatycznej IgVH i aberracje cytogenetyczne (delecja 11q i 17p), a także stwierdzenie oporności na pierwszą linię leczenia z zastosowaniem analogów purynowych. Ponadto chory kwalifikowany do SCT powinien być w dobrym stanie ogólnym, bez istotnych chorób towarzyszących i w wieku poniżej 55–60 lat [17–21, 44].

Jak dotąd nie przeprowadzono żadnych badań randomizowanych porównujących autologiczny SCT (auto-SCT, *autologous stem cell transplantation*) z konwencjonalną chemioterapią w CLL, a dotychczas opublikowane wyniki pochodzą z badań różniących się istotnie pod względem kryteriów doboru chorych, rodzaju leczenia poprzedzającego auto-SCT, w tym eradykacji komórek białaczkowych w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Uzyskane wyniki wskazują na odsetek śmiertelności okołoprzeszczepowej (TRM, *treatment-related mortality*) wynoszący 4–10%, a 4-letni PFS i OS odpowiednio 37–69% i 65–94%. Odsetek TRM wydaje się zależeć od aktywności choroby w momencie auto-SCT i liczby wcześniejszych linii chemioterapii. Rokowanie jest lepsze u chorych ze zmutowaną postacią CLL (IgVH), w przypadku uzyska-

nia CR i zastosowania radioterapii całego ciała (TBI, *total body irradiation*) w leczeniu przygotowawczym. Dotychczas uzyskane wyniki wskazują, że auto-SCT nie pozwala na uzyskanie wyleczenia CLL [17, 19, 44].

W przypadku kwalifikacji chorego do allo-SCT, poza spełnieniem warunków ogólnych do intensywnego leczenia, konieczne jest także pozyskanie zgodnego dawcy rodzinnego lub dawcy niespokrewnionego. Mimo pełnej zgodności w zakresie antygenów HLA pomiędzy dawcą a biorcą odsetek TRM po mieloablacyjnym allo-SCT jest bardzo wysoki i wynosi 22–52% [17–21, 45–47]. Procedura allo-SCT z wykorzystaniem RIC minimalizuje to ryzyko do około 20% [18, 45–47]. Ocena znaczenia klinicznego tej metody leczenia jest obecnie przedmiotem intensywnych badań, gdyż jest to jedyna opcja terapeutyczna umożliwiająca uzyskanie remisji, a nawet wyleczenia chorych z CLL. Świadczy o tym obecność reakcji przeszczep przeciwko białaczce (GVL, *graft versus leukemia*) mierzonej eradykacją MRD po allo-SCT i/lub następczej infuzji limfocytów dawcy (DLI, *donor lymphocytes infusion*) oraz obecność *plateau* na krzywej przeżycia chorych poddanych przeszczepieniu allogenicznym komórek krwiotwórczych [17–21, 45–47].

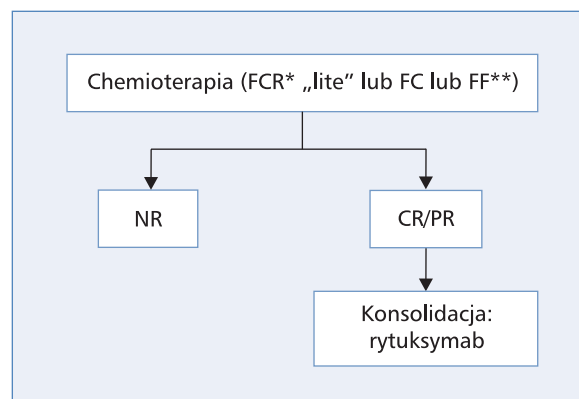
Inne metody leczenia

W leczeniu chorych z CLL należy pamiętać o możliwych powikłaniach choroby zasadniczej, wymagających odrębnego postępowania. W przypadku cytopenii o podłożu autoimmunologicznym, zwykle niedokrwistości i rzadziej małopłytkowości, postępowaniem z wyboru będzie kortykosteroidoterapia. W przypadku stwierdzenia oporności należy rozważyć rozpoczęcie chemioimmunoterapii z wykorzystaniem rytuksymabu. W razie utrzymywania się aktywnego procesu hemolitycznego lub małopłytkowości autoimmunologicznej, a także wtedy, gdy w obrazie klinicznym choroby dominuje hypersplenizm, postępowaniem z wyboru będzie splenektomia. W przypadku gdy CLL towarzyszy bezwzględna hipogammaglobulinemia (poniżej 300 mg%) i zwiększona skłonność do zakażeń, należy rozważyć przetaczanie chorem roztworów immunoglobulin do stosowania dożylnego, w odstępach 3–4 tygodni [25, 27]. Inne metody leczenia CLL są dopiero w okresie wczesnych badań klinicznych. Koncentrują się one na udoskonaleniu metod immunoterapii opierających się na ludzkich przeciwciałach anti-CD20 lub przeciwciałach skierowanych przeciwko innym antygenom obecnym na komórkach białaczkowych (HLA-DR, CD40, CD37, receptory TRAIL, DR4 i DR5, CD37), a także na ich modyfikacji poprzez sprzężenie z toksynami (*denileukin diftotox*). Innym kierunkiem badań są leki hamujące przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych,

których przykładem jest flavopiridol, inhibitor kinazy cyklozależnej. Rozwój strategii terapeutycznych z zastosowaniem szczepionek przeciwbiałaczkowych został natomiast w znacznej mierze zahamowany poprzez powszechne wykorzystanie w leczeniu CLL leków o silnym działaniu immunosupresyjnym, w tym analogów purynowych, rytuksymabu i alemtuzumabu [48].

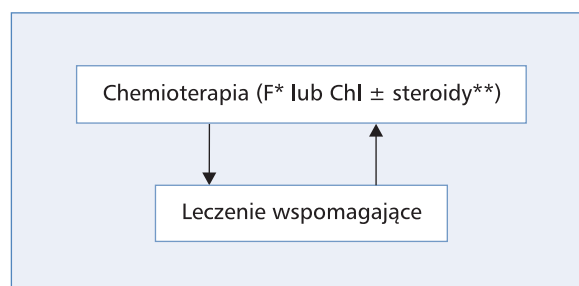
Podsumowanie

Strategię leczenia CLL powinno się opracować w momencie rozpoznania choroby, indywidualnie dla każdego chorego. Powinna ona uwzględniać wiek i stan ogólny pacjenta, stopień zaawansowania klinicznego choroby na podstawie klasyfikacji Rai lub Binet oraz obecności czynników rokowniczych, w tym immunofenotypowych i cytogenetycznych, a w przypadku dostępności metod molekularnych, także stanu hipermutacji somatycznej IgVH. W przypadku niespełnienia przez chorego kryteriów rozpoczęcia leczenia, opracowanych przez NCI-WG i przedstawionych w tabeli 4, chorego można objąć jedynie obserwacją (strategia „czekaj i obserwuj”). W przypadku spełnienia co najmniej jednego z nich decyzja o wyborze terapii musi zależeć od 3 głównych celów, które chce się osiągnąć. W przypadku gdy stan ogólny chorego pozwala na realizację immunochemioterapii w pełnych dawkach celem leczenia powinno być uzyskanie CR i maksymalne wydłużenie PFS i OS bez względu na wiek. Jako leczenie pierwszej linii zaleca się wówczas chemioimmunoterapię skojarzoną z zastosowaniem analogów puryn (Flu lub 2-CdA) w połączeniu z Cy i rytuksymabem. W przypadku gdy choroba dotyczy osób młodszych (poniżej 55 rż.), w dobrym stanie ogólnym i bez istotnych chorób towarzyszących, celem terapii powinno być nie tylko uzyskanie CR i wydłużenie PFS/OS, ale także uzyskanie MR i wyleczenia. Wskazane byłoby podanie w pierwszej linii chemioimmunoterapii (analog purynowy/Cy/rytuksymab) i konsolidację uzyskanej remisji alemtuzumabem, w połączeniu z procedurą allo-SCT (RIC) lub bez niej. Takie postępowanie należy również rozważyć u chorych z obciążającymi czynnikami rokowniczymi (ZAP-70, delecja 11q i/lub 17p, niezmutowany IgVH), zwłaszcza po wykazaniu oporności na pierwsze cykle chemioterapii zawierającej analogi purynowe (ryc. 1). Ze względu na fakt, że takie leczenie jest wciąż metodą eksperymentalną dla CLL, o dotychczas nieudokumentowanej w badaniach prospektywnych skuteczności i toksyczności, najlepiej byłoby je prowadzić w ramach kontrolowanych prób klinicznych. Jeśli wiek i/lub stan ogólny chorego nie pozwalają na zastosowanie immunochemioterapii w pełnych dawkach, zaleca się zredukowane dawki cytostatyków (FCR „lite”) lub jedynie schemat FC lub analogi purynowe w monote-



Rycina 2. Leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej u chorych, u których nie można zastosować pełnych dawek immunochemioterapii; * — fludarabina 20 mg/m² d. 1–3, cyklofosfamid 150 mg/m² d. 1–3, rytuksymab 375 mg/m²/tydz. × 4; ** — fludarabina 25 mg/m² d. 1–3

Figure 2. Chronic lymphocytic leukemia treatment in patients who cannot receive full dosage of immuno-chemotherapy



Rycina 3. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki limfocytowej. * — fludarabina 25 mg/m² d. 1–3; ** — chlorambucil 10 mg/m²/d. × 5, ± prednizon 25 mg/m²/d. × 5

Figure 3. Palliative treatment of chronic lymphocytic leukemia

rapii i ewentualnie konsolidację rytuksymabem (ryc. 2). U chorych w starszym wieku i/lub z chorobami towarzyszącymi leczenie należy ograniczyć do terapii objawowej, a w przypadku konieczności leczenia cytoredukcyjnego należy rozważyć podanie w monoterapii Chl lub analogu purynowego, ewentualnie w połączeniu z kortykosteroidoterapią (ryc. 3).

Piśmiennictwo

1. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. i wsp. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines Blood 2008; 111: 5446–5456.

2. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G. i wsp. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48: 198–206.
3. Stilgenbauer S., Bullinger L., Lichter P. i wsp. Genetics of chronic lymphocytic leukemia: genomic aberrations and V(H) gene mutation status in pathogenesis and clinical course. *Leukemia* 2002; 16: 993–1007.
4. Crespo M., Bosch F., Villamor N. i wsp. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1764–1775.
5. Wiestner A., Rosenwald A., Barry T.S. i wsp. ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood* 2003; 101: 4944–4951.
6. Rassenti L.Z., Huynh L., Toy T.L. i wsp. ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 893–901.
7. Damle R.N., Wasil T., Fais F. i wsp. IgV gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1840–1847.
8. Ibrahim S., Keating M., Do K.A. i wsp. CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2001; 98: 181–186.
9. Krober A., Seiler T., Benner A. i wsp. V(H) mutation status, CD38 expression level genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002; 100: 1410–1416.
10. Hamblin T.J., Orchard J.A., Gardiner A. i wsp. Immunoglobulin V genes and CD38 expression in CLL. *Blood* 2000; 95: 2455–2457.
11. Dohner H., Stilgenbauer S., Benner A. i wsp. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1910–1916.
12. Hallek M., Wanders L., Ostwald M. i wsp. Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. *Leuk. Lymphoma* 1996; 22: 439–447.
13. Reinisch W., Willheim M., Hilgarth M. i wsp. Soluble CD23 reliably reflects disease activity in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1994; 12: 2146–2152.
14. Kienle D.L., Korz C., Hosch B. i wsp. Evidence for distinct pathomechanisms in genetic subgroups of chronic lymphocytic leukemia revealed by quantitative expression analysis of cell cycle, activation, and apoptosis-associated genes. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3780–3792.
15. Moreton P., Kennedy B., Lucas G. i wsp. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2971–2979.
16. Lundin J., Kimby E., Björkholm M. i wsp. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *Blood* 2002; 100: 768–773.
17. Wendtner C.M., Ritgen M., Schweighofer C.D. i wsp. Consolidation with alemtuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in first remission—experience on safety and efficacy within a randomized multicenter phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Leukemia* 2004; 18: 1093–1101.
18. O'Brien S.M., Kantarjian H., Thomas D.A. i wsp. Alemtuzumab as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2003; 98: 2657–2663.
19. Gribben J.G., Zahrieh D., Stephens K. i wsp. Autologous and allogeneic stem cell transplantations for poor-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2005; 106: 4389–4396.
20. Sorrow M.L., Maris M.B., Sandmaier B.M. i wsp. Hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for advanced chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3819–3829.
21. Gribben J.G., Zahrieh D., Stephens K. i wsp. Autologous and allogeneic stem cell transplantations for poor-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2005; 106: 4389–4396.
22. Dighiero G., Maloum K., Desablens B. i wsp. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1506–1514.
23. Binet J.L., Caligaris-Cappio F., Catovsky D. i wsp. Perspectives on the use of new diagnostic tools in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; 107: 859–861.
24. Cheson B.D., Bennett J.M., Grever M. i wsp. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; 87: 4990–4997.
25. Montserrat E., Moreno C., Esteve J. i wsp. How I treat refractory CLL. *Blood* 2006; 107: 1276–1283.
26. Grever M.R., Kopecky K.J., Coltman C.A. i wsp. Fludarabine monophosphate: a potentially useful agent in chronic lymphocytic leukemia. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 1988; 30: 457–459.
27. Robak T., Błoński J., Jamrozik K. i wsp. Randomized Comparison of Cladribine Plus Cyclophosphamide with Fludarabine Plus Cyclophosphamide in Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Report of the Polish Adult Leukemia Group (PALG-CLL3). 50th Annual Meeting of the American Society of Hematology, 2008, San Francisco (USA). *Blood* 2008; 112 (supl. 1): Abstract 2103.
28. Rai K.R., Peterson B.L., Appelbaum F.R. i wsp. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 1750–1757.
29. Robak T., Błoński J.Z., Kasznicki M. i wsp. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood* 2000; 96: 2723–2729.
30. Leporrier M., Chevret S., Cazin B. i wsp. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 2001; 98: 2319–2325.
31. Eichhorst B.F., Busch R., Hopfinger G. i wsp. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; 107: 885–891.
32. Robak T., Błoński J.Z., Góra-Tybor J. i wsp. Cladribine alone and in combination with cyclophosphamide or cyclophosphamide plus mitoxantrone in the treatment of progressive chronic lymphocytic leukemia: report of prospective, multicenter, randomized trial of the Polish Adult Leukemia Group (PALG CLL2). *Blood* 2006; 108: 473–479.
33. Osterborg A., Fassas A.S., Anagnostopoulos A. i wsp. Humanized CD52 monoclonal antibody Campath-1H as first-line treatment in chronic lymphocytic leukemia. *Br. J. Haematol.* 1996; 93: 151–153.
34. O'Brien S.M., Kantarjian H., Thomas D.A. i wsp. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2165–2170.
35. Byrd J.C., Murphy T., Howard R.S. i wsp. Rituximab using a thrice weekly dosing schedule in B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and acceptable toxicity. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2153–2164.
36. Byrd J.C., Peterson B.L., Morrison V.A. i wsp. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood* 2003; 101: 6–14.
37. Keating M.J., O'Brien S., Lerner S. i wsp. Chemotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) improves complete response (CR), remission duration and survival as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J. Clin. Oncol.* 2004; 23: 571.
38. Keating M.J., O'Brien S., Albitar M. i wsp. Early results of a chemotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4079–4088.
39. Byrd J.C., Rai K., Peterson B.L. i wsp. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* 2005; 105: 49–53.
40. Hallek M. i wsp. Immunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Versus Fludarabine and Cyclophosphamide (FC) Improves Response Rates and Progression-Free Survival (PFS) of Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). 50th Annual Meeting of the American Society of Hematology, 2008, San Francisco (USA). *Blood* 2008; 112 (supl. 1): Abstract 325.
41. Hillmen P., Skotnicki A.B., Robak T. i wsp. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 5616–5623.
42. Rai K., Byrd J.C., Petersen B.L. i wsp. A phase II trial of fludarabine followed by alemtuzumab (Campath-1H) in previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients with active disease: Cancer and Leukemia Group B (CALGB) study 19901. *Blood* 2002; 100: 205a–206a.